

**APARECIDA DE GOUVÊA**

**SUPERIORIDADE DO ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO  
COM CONTRASTE EM RELAÇÃO AO ECOCARDIOGRAMA  
TRANSTORÁCICO COM CONTRASTE NO DIAGNÓSTICO DA  
DILATAÇÃO VASCULAR INTRAPULMONAR NA  
ESQUISTOSSOMOSE HEPATOESPLÊNICA**

Dissertação apresentada à  
Universidade Federal de São Paulo -  
Escola Paulista de Medicina, para  
obtenção do título de Mestre.

São Paulo  
2019

**APARECIDA DE GOUVÊA**

**SUPERIORIDADE DO ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO  
COM CONTRASTE EM RELAÇÃO AO ECOCARDIOGRAMA  
TRANSTORÁCICO COM CONTRASTE NO DIAGNÓSTICO DA  
DILATAÇÃO VASCULAR INTRAPULMONAR NA  
ESQUISTOSSOMOSE HEPATOESPLÊNICA**

Dissertação apresentada à  
Universidade Federal de São Paulo -  
Escola Paulista de Medicina, para  
obtenção do título de Mestre.

**Orientador:**

Prof. Dr. Orlando Campos Filho

São Paulo  
2019

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Prof. Antonio Rubino de Azevedo,  
Campus São Paulo da Universidade Federal de São Paulo, com os dados fornecidos pelo(a) autor(e):

Gouvea, Aparecida de

Superioridade do ecocardiograma transesofágico com contraste em relação ao ecocardiograma transtorácico com contraste no diagnóstico da dilatação vascular intrapulmonar na esquistossomose hepatoesplênica / Aparecida de Gouvea. - São Paulo, 2019.

xiii, 44f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Cardiologia.

Título em inglês: Superiority of transesophageal echocardiography with contrast over transthoracic echocardiography with contrast in the detecting intrapulmonary vascular dilation in hepatoesplenic schistosomiasis.

1. Dilatação vascular pulmonar. 2. Esquistossomose hepatoesplênica. 3. Ecocardiograma transesofágico com contraste salino.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**

**ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA**

Coordenador do Curso de Pós-Graduação:

**Prof. Dr. Antonio Helfenstein Fonseca**

Chefe do Departamento de Medicina:

**Profa. Dra. Ana Luisa Godoy Fernandes**

Chefe da Disciplina de Cardiologia:

**Prof. Dr. Valdir Ambrósio Moisés**

**APARECIDA DE GOUVÊA**

**SUPERIORIDADE DO ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO COM  
CONTRASTE EM RELAÇÃO AO ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO  
COM CONTRASTE NO DIAGNÓSTICO DA DILATAÇÃO VASCULAR  
PULMONAR NA ESQUISTOSSOMOSE HEPATOESPLÊNICA**

Banca Examinadora:

Dr. Cristiano Vieira Machado

---

Dra. Ana Lúcia Arruda

---

Dra. Miriam Pardi

---

Dr. David Le Bian

---

## **Dedicatória**

Dedico esta tese:

À energia divina, que sustenta nossa vida neste planeta, e a Jesus, irmão de todas as horas.

Aos meus pais, Zulmira e Cantídio, e ao meu irmão, Carlos, por me impulsionarem a realizar meus sonhos.

Aos meus irmãos (*in memoriam*), Darci, Hélio e Marcos, cujas vidas me conduziram à medicina e cujas mortes prematuras me ensinaram a praticá-la.

Ao meu marido, Roberto, e às minhas filhas, Mariana e Juliana, por me auxiliarem no exercício do amor, concedendo-me todo o apoio que conseguiram conceber.

## **Agradecimentos**

Ao **Prof. Dr. Orlando Campos Filho**, professor da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, por seu incentivo, dedicação e empenho na elaboração e orientação desta tese, transmitindo seus conhecimentos científicos com sabedoria e amizade e, também, contribuindo imensamente para minha realização profissional.

Ao **Prof. Dr. Antonio Carlos de Camargo Carvalho** (*in memoriam*), professor titular livre-docente da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, pelos ensinamentos e prática cardiológica no início de minha profissão, os quais se estenderam durante todos os anos de sua intensa dedicação à medicina.

Ao **Prof. Dr. Lázaro de Andrade**, professor livre-docente da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, minha gratidão, por ter me auxiliado nos primeiros passos da ecocardiografia, contribuindo valorosamente para minha formação e vida profissional.

Ao **Prof. Dr. Valdir Ambrósio Moisés**, chefe do Setor de Valvopatias e chefe da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, pela consideração, amizade e transmissão de conhecimentos.

Ao **Dr. Cláudio Henrique Fischer**, chefe do Setor de Ecocardiografia da Disciplina de Cardiologia do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, pela amizade, transmissão de conhecimentos e auxílio tanto na revisão dos exames

ecocardiográficos realizados para esta tese, quanto na análise dos dados e sugestões.

Ao **Dr. Frederico José Neves Mancuso**, médico cardiologista do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, por sua valiosa contribuição na análise estatística dos dados, bem como por sua dedicação e apreço.

À **Profa. Dra. Jaquelina Sonoe Ota Arakaki**, médica pneumologista do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, pela análise dos testes pulmonares, sugestões e revisão do manuscrito, com dedicação e amizade.

Ao **Dr. Paulo Eugênio de Araújo Caldeira Brant**, médico gastroenterologista do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo, por sua fundamental contribuição a esta tese ao encaminhar os pacientes esquistossomóticos para o estudo.

A **Dr. Augusto Alberto da Costa Jr., Dra. Ana Célia Smith Neves, Dra. Ana Lúcia Arruda, Dra. Célia Maria Camelo da Silva, Dr. Cristiano Vieira Machado, Dr. Daniel Garoni Peternelli, Dra. Daniela F. A. Hemerly, Dr. David Le Bian, Dr. Manuel Adan Gil, Dra. Marly Uellendahl, Dra. Solange Bernarde Tatani, Dr. Vicente Nicoliello Siqueira e Dr. Victor Manuel Oporto Lopez**, pela amizade, companheirismo e transmissão de conhecimentos.

Aos técnicos de enfermagem **Cláudio Ribeiro, Eliedna Andrade, Neide Setembrino dos Santos Fogolin e Natalício Manoel dos Santos Filho**, pelo valioso auxílio na realização dos estudos ecocardiográficos desta tese.



À enfermeira, **Juliana Barros Becker**, e às secretárias, **Luana Aparecida de Oliveira** e **Thais Prado Selles**, pelo auxílio à realização da tese.

Aos amigos **Domiciano**, **Carmen**, **Rhuanita**, **Esmeralda**, **Márcia Helena** e **Yasmin** e a todos que, com amizade e amor, alicerçam nossa existência.

Meu especial agradecimento aos **PACIENTES**, que, independentemente de suas dores, nos auxiliam a conhecer os mecanismos e a tratar ou reduzir os sofrimentos que as doenças impõem.

*A verdadeira sabedoria, antes de mais nada, consiste em reconhecer a sua  
ignorância...*  
Sócrates

*o que permite ampliar o  
leque das interrogações...*

## Sumário

<b>Dedicatória.....</b>	<b>v</b>
<b>Agradecimentos .....</b>	<b>vi</b>
<b>Lista de figuras.....</b>	<b>xi</b>
<b>Lista de tabelas .....</b>	<b>xii</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>xiv</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>3</b>
1.1 Esquistossomose Mansonii: Aspectos Gerais.....	3
1.2 Ciclo Evolutivo da Esquistossomose e Envolvimento Sistêmico da Doença .....	4
1.3 Dilatação Vascular Intrapulmonar nas Hepatopatias Crônicas e na Esquistossomose Hepatoesplênica: aspectos fisiopatológicos .....	5
1.4 Diagnóstico da Dilatação Vascular Pulmonar para a Caracterização da Síndrome Hepatopulmonar nas Hepatopatias Crônicas e na EHE .....	7
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>11</b>
<b>3 PACIENTES E MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
3.1 Pacientes.....	13
3.2 Avaliação Clínica .....	16
3.3 Ecocardiograma.....	18
3.4 Análise Estatística .....	22
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>24</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>29</b>
5.1 Segurança .....	32
5.2 Limitações .....	32
5.3 Implicações Clínicas.....	33
<b>6 CONCLUSÕES .....</b>	<b>35</b>
<b>7 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>37</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>43</b>

## Lista de figuras

- Figura 1. Corte apical 4C ao ETT. Opacificação das câmaras direitas após a injeção de contraste salino agitado. Observam-se algumas microbolhas nas câmaras esquerdas após quatro ciclos cardíacos (teste positivo para DVP)..... 19
- Figura 2. Corte bicaval ao ETE. Opacificação do átrio direito após injeção de contraste salino com presença de microbolhas pequenas e esparsas (teste de contraste de grau leve) no átrio esquerdo após quatro ciclos cardíacos ..... 21

## **Lista de tabelas**

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica.....	15
Tabela 2. Comparação entre o ETEc e o ETTc no diagnóstico de DVP nos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica.....	26
Tabela 3. Características clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas dos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica em função da presença ou ausência de DVP ao ETEc .....	27

## Siglas e abreviações

AD	Átrio direito
AE	Átrio esquerdo
ALT	Alanina amino transferase
ASE	Sociedade Americana de Ecocardiografia
AST	Aspartato amino transferase
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
D(A-a)O <sub>2</sub>	Diferença alvéolo-arterial de oxigênio
DDVE	Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo
DVP	Dilatação vascular intrapulmonar
EHE	Esquistossomose hepatoesplênica
EPM	Escola Paulista de Medicina
ETEc	Ecocardiograma transesofágico com contraste de microbolhas
ETTc	Ecocardiograma transtorácico com contraste de microbolhas
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FOP	Forame oval patente
GC	Grupo controle
GEHE	Grupo de estudo com esquistossomose hepatoesplênica
Hb	Hemoglobina
Htc	Hematócrito
OMS	Organização Mundial da Saúde
PaCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de gás carbônico
PaCO <sub>2</sub> /R	Pressão parcial de gás carbônico/coeficiente respiratório
PAD	Pressão arterial diastólica
PaO <sub>2</sub>	Pressão parcial de oxigênio
PAS	Pressão arterial sistólica
Pb	Pressão barométrica
PH <sub>2</sub> O	Pressão de vapor d'água
PSAP	Pressão sistólica pulmonar
RNI	Razão normalizada internacional do tempo de protrombina
SatO <sub>2</sub>	Saturação arterial de oxigênio
SC	Superfície corporal
SHP	Síndrome hepatopulmonar
TAP	Tempo de atividade da protrombina
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
VE	Ventrículo esquerdo
Vol. AE	Volume do átrio esquerdo
VRT	Velocidade do refluxo tricúspide

## Resumo

A síndrome hepatopulmonar (SHP), presente em pacientes cirróticos, é pouco estudada na esquistossomose hepatoesplênica (EHE) e inclui a ocorrência de dilatações vasculares intrapulmonares (DVPs). O ecocardiograma transesofágico com contraste de microbolhas (ETEc) é mais sensível que o ecocardiograma transtorácico com contraste de microbolhas (ETTc) na identificação de DVP na cirrose. Procuramos avaliar o desempenho do ETEc comparado ao ETTc na identificação de DVP para diagnóstico de SHP em pacientes com EHE. Estudamos 22 pacientes com EHE submetidos a ETEc e ETTc para pesquisa de DVP, além de exames laboratoriais. Os ETEc e ETTc foram realizados, empregando-se solução salina agitada, injetada em veia periférica. A visualização tardia das microbolhas em câmaras esquerdas indicava presença de DVP. Os resultados foram comparados entre os dois métodos pelos testes *t* de Student e qui-quadrado (significância  $p < 0,05$ ). Todos os pacientes submeteram-se ao ETEc sem intercorrências. Excluíram-se três pacientes com forame oval patente (FOP) ao ETEc, restando 19 para análise. A DVP esteve presente ao ETEc em 13 pacientes (68%) e, ao ETTc ( $p < 0,01$ ), em apenas seis pacientes (32%). Não houve diferenças significativas nos dados clínicos e laboratoriais entre os grupos com e sem DVP, incluindo a diferença alvéolo-arterial de oxigênio. O diagnóstico de SHP (presença de DVP com alterações gasométricas) ocorreu em cinco pacientes pelo ETEc e em apenas um destes pelo ETTc ( $p = 0,09$ ). Concluímos que, em pacientes com EHE, o ETEc foi seguro e superior ao ETTc na detecção de DVP não identificada ao ETTc, permitindo adicionalmente excluir FOP.







# **1 INTRODUÇÃO**

## **1.1 Esquistossomose Mansonii: Aspectos Gerais**

A esquistossomose, doença endêmica considerada uma das mais difundidas no mundo, é a segunda mais devastadora das doenças parasitárias após a malária pela sua importância e repercussão socioeconômica. Apesar do controle satisfatório em alguns países, ainda constitui um grande problema de saúde pública nos países em desenvolvimento pelo risco de contaminação das populações rurais e periféricas da cidade e pela falta de programas de controle adequados<sup>1,2</sup>. Ocorre em 74 países distribuídos pela América, leste do Mediterrâneo, Egito e, principalmente, no continente africano.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 600 milhões de pessoas são expostas à infecção e cerca de 200 milhões delas são infectadas. Destes, aproximadamente 50% são sintomáticos e até 10% desenvolvem as formas graves da doença que determinam mais de 200 mil mortes por ano<sup>1-3</sup>.

No Brasil, a doença é encontrada em 19 estados, estimando-se a prevalência de 5 a 7 milhões de esquistossomóticos e 25 milhões expostos em áreas de risco. Refletindo o panorama socioeconômico brasileiro, a região Nordeste é a mais acometida e se destaca por apresentar as formas crônicas e mais graves. Relatórios da OMS demonstram que as taxas de internações e mortalidade da doença declinaram em relação à década de 1980, sendo a mortalidade atual em torno de 0,1 por 100 mil habitantes. Contudo, a doença continua apresentando altas taxas de morbidade funcional, com deficiência na qualidade de vida devido às comorbidades associadas<sup>3-6</sup>.

O tratamento regular com medicamentos, como o praziquantel e oxamniquine, pode impedir as formas graves da doença, mas não as elimina, pois as características ambientais e comportamentais dos indivíduos dificultam o controle de

sua transmissão<sup>1,7</sup>. Em alguns países, o custo dos medicamentos representa uma proporção elevada do orçamento, colaborando para a prevalência da doença<sup>7</sup>.

Os dados estatísticos sobre a síndrome hepatopulmonar na esquistossomose hepatoesplênica são escassos. Presume-se que cerca de 10% dos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica desenvolvem a hipertensão portopulmonar<sup>3</sup>.

## **1.2 Ciclo Evolutivo da Esquistossomose e Envolvimento Sistêmico da Doença**

O ciclo biológico do *Schistosoma mansoni* de maior importância epidemiológica envolve dois hospedeiros: o homem como definitivo e o molusco do gênero *Biomphalaria* como intermediário<sup>3</sup>.

Resumidamente, os ovos do parasita são eliminados pelas fezes do homem infectado e podem atingir a água doce, evoluindo para formas capazes de infectar os caramujos, os quais sofrem várias transformações até desenvolverem as cercárias, que são eliminadas novamente na água e infectam o hospedeiro suscetível. Ao penetrarem na pele ou nas mucosas do hospedeiro, tais organismos, sob a forma de esquistossômulos, atingem os tecidos e a circulação venosa periférica chegando aos pulmões e, posteriormente, atingem a circulação esquerda (veias pulmonares, coração e aorta) até chegarem ao fígado. No fígado, ocorrem o amadurecimento das larvas em macho e fêmea e o acasalamento, de onde migram para as veias mesentéricas. Nesse local, ocorre a ovoposição de cerca de 300 ovos por dia durante muitos anos. Parte dos ovos passam para a luz intestinal, sendo eliminados nas fezes, mantendo o ciclo biológico. Alguns podem ficar retidos na parede do intestino, induzindo à inflamação e a ulcerações locais; os que ficam na circulação são levados ao fígado pela veia porta. Na região periportal, ocorrerá um processo inflamatório ao redor do ovo, com fibrose e proliferação vascular, constituindo a fibrose de Symmers.

A doença caracteriza-se por fase aguda, que pode ser confundida com outras patologias digestivas, e por fase crônica nas formas hepatointestinal e hepatoesplênica (EHE), sendo esta última de maior gravidade e morbidade em decorrência das complicações da hipertensão portal, como a síndrome hepatopulmonar que será descrita neste estudo.

Na fase crônica, por se tratar de doença granulomatosa, pode acometer teoricamente qualquer órgão, além do sistema digestório, porém com frequência bem menor.

O envolvimento pulmonar na EHE é pouco estudado, com prevalência variável em função da natureza da população estudada de séries clínicas ou anatomopatológicas de necropsias<sup>8</sup>. Descrevem-se formas pulmonares crônicas, que podem evoluir sem ou com hipertensão pulmonar de graus diversos, em presença ou ausência de cianose<sup>8</sup>. Os relatos do acometimento pulmonar na EHE descrevem, sobretudo, sobre a hipertensão portopulmonar que acomete cerca de 10% dos pacientes com hipertensão portal<sup>3</sup>.

Lesões vasculares pulmonares são atribuídas não só à ação direta de ovos e larvas, que chegam aos pulmões como êmbolos por circulação colateral portossistêmica na presença de hipertensão portal<sup>8</sup>, mas também como reações de hipersensibilidade e hiper-reatividade dos vasos.

### **1.3 Dilatação Vascular Intrapulmonar nas Hepatopatias Crônicas e na Esquistossomose Hepatoesplênica: aspectos fisiopatológicos**

A dilatação vascular intrapulmonar (DVP) constitui o substrato anatômico das alterações clínicas, marcadamente a hipoxemia observada em pacientes com doença hepática crônica, hipertensão portal ou *shunt* portossistêmico congênito ou adquirido, e integra a tríade da síndrome hepatopulmonar (SHP)<sup>9-13</sup>.

Entretanto, em pacientes esquistossomóticos na forma hepatoesplênica com hipertensão portal, mesmo com função hepática preservada, a DVP e a SHP têm sido pouco descritas<sup>14,15</sup>.

A exclusão da passagem do sangue venoso pelo fígado, que ocorre na hipertensão portal em cirróticos ou na EHE ou, ainda, em anastomoses cavopulmonares (cirurgia de Glenn), seria o determinante fisiopatológico para a ocorrência das DVPs. O desequilíbrio entre substâncias vasodilatadoras e vasoconstritoras, dependentes de produção ou metabolização hepática, favorece o acúmulo de substâncias vasodilatadoras no pulmão, entre elas, o óxido nítrico, que desempenha importante papel nesse mecanismo<sup>16-18</sup>.

O diâmetro normal dos capilares pulmonares varia de 8 a 15 micra, podendo alcançar valores de 100 a 150 até 500 micra em cirróticos<sup>19,20</sup>. Capilares dilatados, associados a débito cardíaco aumentado<sup>21</sup> presente em disfunções hepáticas sem cardiopatia ou pneumopatia, têm como consequência principal o desequilíbrio na relação ventilação-perfusão, permitindo que o sangue venoso alcance diretamente as veias pulmonares, provocando hipoxemia ou aumento da diferença alvéolo-arterial de oxigênio  $[D(A-a)O_2]$ <sup>19,20</sup>.

O mecanismo principal responsável por essa alteração seria a deterioração da difusão-perfusão do oxigênio que ocorre em situações em que a ventilação pulmonar se encontra normal, em ar ambiente, porém as moléculas do oxigênio inspirado não se difundem até a porção central da corrente sanguínea do capilar dilatado, determinando uma redução da saturação da hemoglobina, que passa insaturada para o capilar arterial, associado a uma redução do tempo de hematose devido o estado circulatório hiperdinâmico<sup>21</sup> por um débito cardíaco elevado, presente em 30% a 50% dos pacientes cirróticos, resultando um *shunt* funcional da direita para a esquerda. Essa alteração pode ser reduzida ou revertida com oferta de oxigênio a 100%<sup>22</sup>.

Outro mecanismo que justificaria a hipoxemia em pacientes cirróticos seriam as comunicações anatômicas arteriovenosas intrapulmonares<sup>23</sup>, bem definidas do ponto de vista anatomopatológico, mas sua frequência não foi alta nos pacientes estudados, conforme relatos de Berthelot et al.<sup>24</sup> e Rodrigues-Roisin<sup>25</sup>, que descreveram a DVP em maior número em seus pacientes. Nesse mecanismo, a hipoxemia é mantida com a oferta de oxigênio a 100%, o que possibilita o diagnóstico diferencial com DVP<sup>22</sup>.

#### **1.4 Diagnóstico da Dilatação Vascular Pulmonar para a Caracterização da Síndrome Hepatopulmonar nas Hepatopatias Crônicas e na EHE**

Como a DVP faz parte da tríade da SHP, é fundamental uma adequada caracterização dessa alteração vascular pelos métodos diagnósticos, de forma direta ou indireta.

A arteriografia pulmonar permite o diagnóstico e a localização das fístulas arteriovenosas pulmonares<sup>26</sup>, porém não identifica as DVPs, sobretudo em fases mais precoces, quando já confirmadas ao ecocardiograma com contraste e associadas a alterações gasométricas. Além disso, constitui um método invasivo, o que limita seu uso.

A cintilografia pulmonar representa método diagnóstico não invasivo que utiliza radioisótopos associados à albumina. Em presença de capilares dilatados (calibre superior a 20 micra), os macroagregados injetados por veia periférica são captados em tecidos extrapulmonares, principalmente o cerebral, confirmando um *shunt* direito-esquerdo, porém não afasta a possibilidade de um *shunt* intracardíaco<sup>27,28</sup>. A albumina marcada, não absorvida pelos pulmões, determina a fração do *shunt* que, em indivíduos normais, não ultrapassa a 6% e, nos pacientes com SHP, pode atingir de 10% a 71%.

A ecocardiografia com contraste de microbolhas constitui alternativa interessante e útil para a caracterização indireta das DVP nas hepatopatias crônicas,

ao não utilizar radiação ionizante e ser facilmente disponível. Baseia-se na detecção de microbolhas para o átrio esquerdo, após passarem pela barreira capilar pulmonar em presença das DVPs. Na ausência de DVP, as microbolhas permanecem impactadas nos capilares pulmonares até serem absorvidas; poucas podem passar tardiamente para o átrio esquerdo através dos *shunts* fisiológicos<sup>29,30</sup>.

O ecocardiograma transtorácico com microbolhas (ETTc) é mais eficaz em diagnosticar precocemente as DVPs em sua fase inicial em relação aos métodos de imagem anteriormente referidos. É considerado o método diagnóstico padrão<sup>27</sup> para esse fim, por ser simples e não invasivo, embora haja limitações por janela inadequada ou falso positivo para o diagnóstico de DVP pela presença de *shunt* esquerdo-direito através de forame oval patente (FOP)<sup>27</sup>.

O ecocardiograma transesofágico com contraste de microbolhas (ETEc), por sua vez, tem possibilitado melhor definição de imagem e maior acurácia diagnóstica que o ETTc na identificação e graduação das DVP em cirróticos<sup>29-32</sup>. Adicionalmente, possibilita a identificação precisa e direta do FOP, ao verificar o aparecimento precoce das microbolhas no átrio esquerdo através do pertuito<sup>33</sup>.

Há poucos relatos da SHP de etiologia não cirrótica, incluindo a esquistossomótica<sup>34-37</sup>.

Faria et al., em 1959<sup>38</sup>, descreveram fístulas arteriovenosas, levando à síndrome cianótica em esquistossomóticos, secundária ao processo inflamatório arteriolar e perivascular provocado pelos ovos do parasita que favoreceriam a abertura de comunicações arteriovenosas.

Alterações nas análises gasométricas, como hipoxemia e aumento da D(A-a)O<sub>2</sub>, foram encontradas em 38% de 134 pacientes cianóticos com hipertensão portal esquistossomótica no estudo de Guimarães et al. em 1977<sup>39</sup>. Nesses pacientes, o diagnóstico de hipertensão portal foi realizado por cateterismo direito.

Duas décadas depois, foi publicado um dos primeiros relatos de SHP em um paciente com doença hepática esquistossomótica por Al-Moamary et al.<sup>40</sup>.

Em artigo mais recente de 2009, em nosso meio, Ferreira et al.<sup>14</sup> publicaram estudo de 84 pacientes com esquistossomose, 35 deles na forma hepatointestinal e 49 na forma hepatoesplênica, encontrando, no grupo total, 6% de prevalência de SHP e, no grupo de EHE, 10%.

Recentemente, em outra série brasileira de 121 pacientes com EHE estudada por Gonçalves-Macedo et al.<sup>41</sup>, com mais da metade apresentando cirrose associada, foi descrita a ocorrência de SHP entre 26% e 42% dos casos. A maior prevalência de SHP nesse estudo foi influenciada pela alta frequência de cirrose hepática superposta à EHE.

Nesses estudos anteriores<sup>14,40,41</sup>, foi descrito o uso do ETTc para o diagnóstico das DVPs nos pacientes com EHE, porém, até o momento, não há relatos na literatura utilizando o ETEc com essa finalidade.



**OBJETIVOS**

---

---

## **2 OBJETIVOS**

Considerando-se o melhor desempenho diagnóstico do ETEc na detecção da DVP em cirróticos e a ausência de relatos prévios utilizando esse método para o diagnóstico das DVPs na EHE, propusemos o presente estudo, cujos objetivos foram:

- 1 estabelecer o papel do ETEc na identificação e quantificação das DVPs em pacientes com EHE sem cirrose associada; e
- 2 comparar os resultados obtidos ao ETEc com aqueles verificados ao ETTc nesses pacientes.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

---

### 3 PACIENTES E MÉTODOS

#### 3.1 Pacientes

Inicialmente, 29 pacientes oriundos do Serviço de Hepatologia da Disciplina de Gastroenterologia da Escola Paulista de Medicina (EPM) da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), com diagnóstico prévio de EHE sem hipertensão pulmonar sob tratamento em hospital terciário, foram estudados no período de agosto de 2012 a fevereiro de 2014 e encaminhados ao Serviço de Ecocardiografia da Disciplina de Cardiologia da EPM-UNIFESP, com o objetivo de investigar a presença da SHP, incluindo a detecção de DVP ao ETTc como método convencional, complementado com o ETEc, de acordo com nosso protocolo de pesquisa.

Todos tinham critérios epidemiológicos, clínicos (hepatoesplenomegalia), laboratoriais (presença de ovos de *Schistosoma mansoni* nas fezes ou biópsia retal) e ultrassonográficos (fibrose de Symmers) para o diagnóstico de EHE. Apenas um paciente apresentava ascite caracterizada ao exame clínico. Sete pacientes foram excluídos: dois por esplenectomia prévia, dois por doença pulmonar, um por cirrose hepática, um por trombose de veia porta e um por imagem ecocardiográfica inadequada para avaliação. Adicionalmente, excluíram-se três pacientes com FOP ao ETEc, restando 19 indivíduos, os quais constituíram o grupo de estudo com esquistossomose hepatoesplênica (GEHE). Destes, 17 pacientes (89%) apresentavam varizes esofageanas à endoscopia, tratadas com escleroterapia prévia. A função hepática estava relativamente preservada em todos os pacientes do GEHE. Nenhum deles apresentou disfunção ventricular esquerda, valvopatia, doença arterial coronariana suspeita ou comprovada ou cardiopatia congênita associada. As características demográficas e clínicas do GEHE estão relacionadas na tabela 1.



**Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica**

<b>Idade (anos)</b>	<b>51,8 ± 8,4</b>	<b>(41 a 66)</b>
Sexo	10 homens	9 mulheres
SC (m <sup>2</sup> )	1,72 ± 0,14	(1,56 a 2,07)
FC (bpm)	73 ± 16	(51 a 106)
PAS (mmHg)	139 ± 20	(105 a 178)
PAD (mmHg)	83 ± 15	(60 a 113)
Hb (g/dl)	13,7 ± 2,4	(8,9 a 18,8)
Htc (%)	41,1 ± 5,3	(30,6 a 48,1)
Plaquetas (mil/mm <sup>3</sup> )	94.843 ± 60.391	(25.000 a 28.1000)
Albumina (g/dL)	4,43 ± 0,40	(3,9 a 5,3)
AST (U/L)	34,8 ± 10,1	(24 a 59)
ALT (U/L)	31,5 ± 13,5	(17 a 77)
Fosfatase alcalina (U/L)	94 ± 26	(67 a 161)
RNI	1,2 ± 0,18	(1,01 a 1,5)
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	80,2 ± 9,1	(60 a 97)
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	36,7 ± 4,7	(28 a 45)
SatO <sub>2</sub> (%)	95,8 ± 1,59	(94 a 98)
D(A-a)O <sub>2</sub> (mmHg)	10,9 ± 7,5	(2,63 a 26,68)

Valores expressos em média ± 1 desvio padrão (intervalo de variação entre parênteses), ALT = alanina amino transferase, AST = aspartato amino transferase, FC = frequência cardíaca, Htc = hematócrito, Hb = hemoglobina, PaO<sub>2</sub> = parcial de oxigênio no sangue arterial, PaCO<sub>2</sub> = pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial, SatO<sub>2</sub> = saturação arterial de oxigênio, SC = superfície corporal, D(A-a)O<sub>2</sub> = diferença alvéolo-arterial de oxigênio.

Um grupo de 19 pacientes submetidos ao ETEc para pesquisa de eventos embólicos foi selecionado para controle dos graus de contraste com microbolhas, pareados por idade e sexo com o grupo EHE. Esses pacientes não apresentavam doenças hepática, cardíaca, pulmonar nem forame oval patente ao ETEc.

Todos os indivíduos do GEHE e do grupo controle (CG) apresentavam ritmo sinusal estável, com fração de ejeção do ventrículo esquerdo normal ( $> 0,55$ ) e velocidade do refluxo tricúspide (VRT) inferior a  $2,8 \text{ m/s}^{42}$ , sem sinais indiretos de hipertensão pulmonar.

Todos os indivíduos estudados assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e o protocolo de estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição.

### 3.2 Avaliação Clínica

Os pacientes do GEHE foram submetidos a exames laboratoriais, que incluíram testes para avaliação da função hepática, gasometria arterial (posição sentada, repouso e em ar ambiente), ultrassonografia abdominal, endoscopia digestiva alta, radiografia de tórax e espirometria, no intervalo máximo de três semanas em relação ao ETEc. A  $D(A-a)O_2$  foi calculada por meio da fórmula:  $D(A-a)O_2 = [FiO_2 \times (Pb - PH_2O) - PaCO_2/R] - PaO_2$ ; onde:  $FiO_2$  é a fração inspirada de  $O_2$ ;  $Pb$  é a pressão barométrica, na cidade de São Paulo (690 mmHg);  $PH_2O$  representa a pressão de vapor d'água a  $37^\circ\text{C}$  (47 mmHg);  $PaCO_2$  é a pressão alveolar de  $CO_2$ , assumida como igual à  $PaCO_2$ ;  $R$  é a razão de troca gasosa ( $V'CO_2/V'O_2$ , sendo considerado o valor de 0,8. Analisou-se também a saturação arterial de oxigênio ( $SatO_2$ ).

O diagnóstico da SHP foi estabelecido considerando-se  $D(A-a)O_2$  maior que 15 mmHg e/ou  $PaO_2$  inferior a 80 mmHg<sup>25</sup> associada à presença de DVP caracterizada pelo exame ecocardiográfico com contraste de microbolhas<sup>43</sup>.

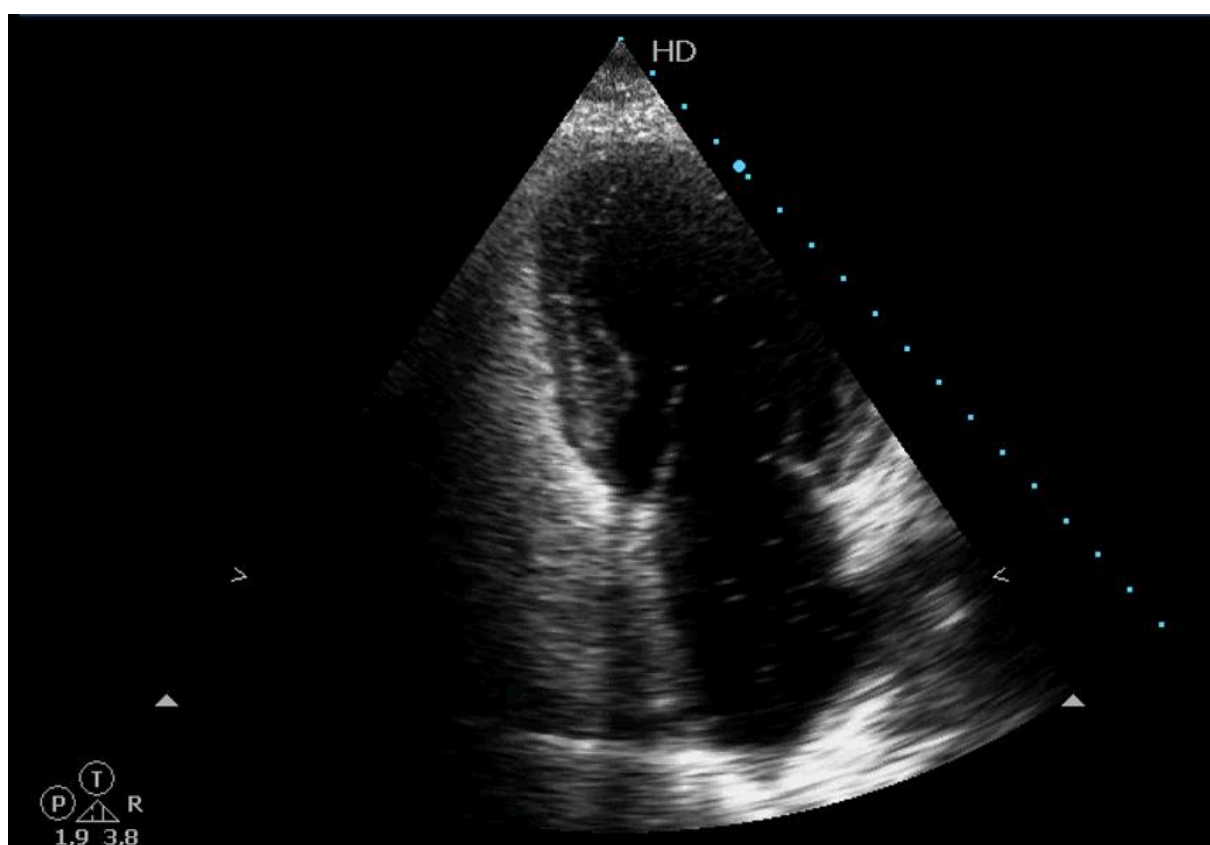




### 3.3 Ecocardiograma

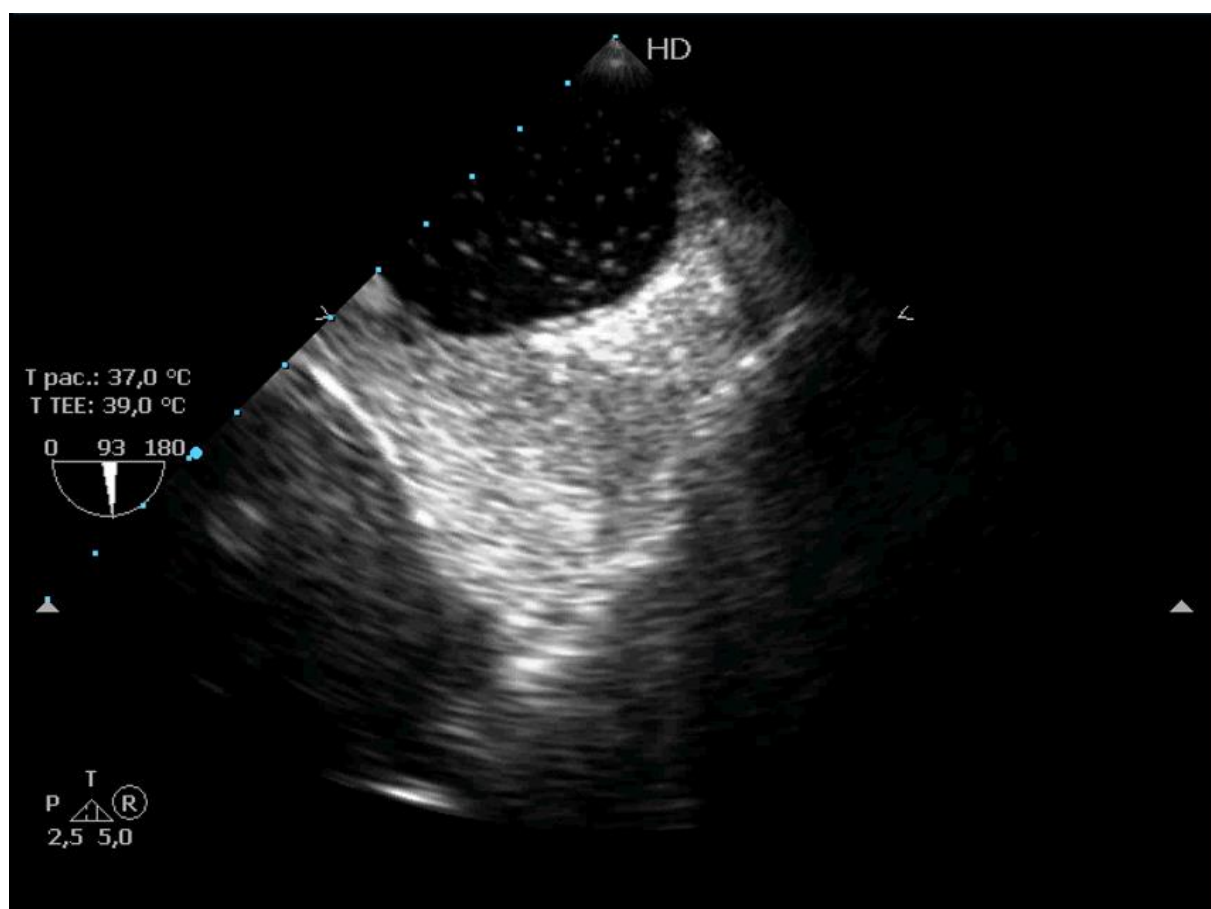
Todos os indivíduos do GEHE e GC submeteram-se inicialmente ao ETTc, seguido do ETEc. Foi utilizado equipamento HDI 7, Phillips Health Care, com transdutor 4 MHz para o ETTc e com sonda esofágica multiplanar 3-7 MHz para o ETEc.

Inicialmente, foi feita avaliação estrutural e funcional do coração ao ETTc, de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (ASE). A fração de ejeção do ventrículo esquerdo foi calculada pelo método biplanar de Simpson. O cálculo da pressão arterial pulmonar foi derivado do refluxo tricúspide<sup>44-46</sup>. Realizou-se teste com contraste por meio de injeção em veia periférica cubital de soro fisiológico agitado manualmente para obtenção de microbolhas. Na presença de DVP, as microbolhas salinas surgiam nas cavidades esquerdas quatro a seis batimentos cardíacos após seu aparecimento no átrio direito. O aparecimento precoce (até três batimentos) era atribuído a *shunt* intracardíaco, em geral, devido a FOP, cujo diagnóstico era otimizado pela manobra de Valsalva. O efeito do contraste foi observado no corte apical quatro câmaras (4C) e foi classificado como presente (teste de contraste positivo) ou ausente (negativo), sem graduar sua intensidade (figura 1). Nenhum dos indivíduos do GC apresentou teste de contraste positivo ao ETTc.



**Figura 1. Corte apical 4C ao ETT. Opacificação das câmaras direitas após a injeção de contraste salino agitado. Observam-se algumas microbolhas nas câmaras esquerdas após quatro ciclos cardíacos (teste positivo para DVP)**

Realizou-se ETEc sob sedação com midazolam e fentanila nas doses habituais, considerada a inexistência de disfunção hepática, com monitorização contínua da SatO<sub>2</sub>, do ritmo cardíaco e da pressão arterial sistêmica durante o procedimento de acordo com as técnicas estabelecidas<sup>47</sup>. A manobra de Valsalva foi realizada quando possível. Varizes de esôfago não foram consideradas contraindicação absoluta ao ETEc, exceto na presença de sangramento ativo ou recente (< 15 dias). Após a injeção salina agitada, o contraste no AE foi graduado pelo ETEc de acordo com a classificação empregada por Vedrinne et al.<sup>30</sup> modificada: grau 0 = nenhuma microbolha; grau I (mínimo) = microbolhas raras e puntiformes; grau II (leve) = microbolhas com sinal mais grosseiro e difuso, sem preencher completamente o AE; grau III (moderado) = muitas microbolhas preenchendo homogeneamente o AE, mas com menor intensidade que no AD, e grau IV (importante) = distribuição homogênea das microbolhas entre os dois átrios (figura 2).



**Figura 2.** Corte bicaval ao ETE. Opacificação do átrio direito após injeção de contraste salino com presença de microbolhas pequenas e esparsas (teste de contraste de grau leve) no átrio esquerdo após quatro ciclos cardíacos

### 3.4 Análise Estatística

As variáveis contínuas de distribuição normal foram descritas como média e desvio padrão. Variáveis categóricas foram descritas como proporções.

Utilizou-se o teste  $t$  de Student não pareado para comparar variáveis contínuas entre os grupos. Foram usados os testes qui-quadrado, de Pearson, ou exato, de Fisher, quando necessário, para comparar a frequência das variáveis categóricas. O nível de significância adotado nas análises e estatísticas foi de 5%, e as análises foram realizadas no *software* Statistica versão 13.0 (Starsoft Power Solutions. Inc.). Foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade dos dados.

## RESULTADOS

---

## 4 RESULTADOS

Os pacientes do GEHE apresentaram dados estruturais cardíacos normais (dimensões cavitárias, espessura e massa do ventrículo esquerdo (VE)), funções sistólica e diastólica do VE preservadas (fração de ejeção do VE de  $0,67 \pm 0,04$ ) e pressão sistólica arterial pulmonar de  $27 \pm 3$  mmHg (velocidade do refluxo tricúspide =  $2,34 \pm 0,14$  m/s) avaliados ao ETT.

Todos os pacientes do GEHE realizaram o ETEc sem quaisquer intercorrências. Não houve hipóxia, arritmias, alterações neurológicas nem sangramento digestivo decorrente do procedimento.

No grupo controle submetido ao ETEc, o grau I do teste de contraste foi observado em 12/19 (65%) dos indivíduos, sendo ausente nos demais. Dessa forma, o grau I foi considerado resposta normal ao ETEc. Portanto, apenas graus maiores ou iguais a II foram considerados testes positivos para DVP no GEHE ao ETEc.

Os resultados da comparação do diagnóstico de DVP entre o ETEc e o ETTc no GEHE estão descritos na tabela 2. Ao ETEc, o teste positivo para DVP ocorreu em 13/19 (68%) pacientes do GEHE, sendo um em grau III (moderado) e 12 em grau II (leve); nenhum paciente desse grupo apresentou contraste em grau importante. Ao ETTc, a presença de contraste em câmaras esquerdas no GEHE foi detectada em apenas 4/19 pacientes (21%;  $p < 1\%$  *versus* ETEc). O teste foi negativo para DVP em seis pacientes por ambos os métodos (ETEc e ETTc), sendo grau I de contraste ao ETEc em cinco desses pacientes, fato considerado normal.

A distribuição das diversas características clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas dos pacientes do GEHE em relação à presença ou ausência de DVP diagnosticada ao ETEc está exposta na tabela 3.

A idade, o tempo de tratamento, a superfície corpórea, as informações clínicas e os dados laboratoriais gerais foram equivalentes nos dois subgrupos grupos de pacientes.

Não houve diferença da  $D(A-a) O_2$  entre os dois grupos, porém notou-se tendência a maiores valores da  $PaO_2$ , com níveis significativamente maiores de  $SatO_2$  e menores de  $PaCO_2$  no subgrupo com DVP.

Do ponto de vista ecocardiográfico, foi observada a tendência a maiores dimensões das cavidades esquerdas e dos volumes do AE no subgrupo com DVP em relação ao subgrupo sem DVP. Não houve diferenças significantes das frações de ejeção do VE e dos níveis de pressão sistólica arterial pulmonar entre os dois subgrupos.

O diagnóstico de SHP, estabelecido pelos critérios baseados somente no ETTc, ocorreu em um paciente (5%); por sua vez, o ETEc confirmou o achado nesse paciente e caracterizou essa síndrome adicionalmente em mais quatro pacientes, totalizando cinco pacientes por esse método (26%;  $p = 0,09$ ).



**Tabela 2. Comparação entre o ETEc e o ETTc no diagnóstico de DVP nos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica**

	ETTc negativo para DVP	ETTc positivo para DVP	Total
<b>ETEc negativo para DVP</b>	6 (32%)	0	6 (32%)
<b>ETEc positivo para DVP</b>	9 (47%)	4 (21%)	13 (68%)
<b>Total</b>	15 (79%)	4 (21%)	9 (100%)

ETTc: ecocardiograma transtorácico com contraste de microbolhas; ETEc: ecocardiograma transesofágico com microbolhas

**Tabela 3. Características clínicas, laboratoriais e ecocardiográficas dos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica em função da presença ou ausência de DVP ao ETEc**

	Com DVP (n = 13)	Sem DVP (n = 6)	p
Idade (anos)	50,7 ± 8,9	54,7 ± 7,8	0,19
Sexo (fem./masc.)	8 F, 5 M	1 F, 5 M	0,14
Tempo de tratamento (anos)	15 ± 11	12,5 ± 12	0,30
Índice superf. corp. (m <sup>2</sup> )	1,73 ± 0,15	1,70 ± 0,13	0,34
FC (bpm)	70,8 ± 16	79,25 ± 15	0,21
PAS (mmHg)	143 ± 15	131,4 ± 28	0,16
PAD (mmHg)	85 ± 9	77,4 ± 25	0,18
AST (U/L)	34,1 ± 11	35,8 ± 9	0,38
ALT (U/L)	28,2 ± 8	38 ± 21	0,10
Fosfatase alcalina (U/L)	92 ± 27	100,3 ± 25	0,27
TAP (segundos)	1,16 ± 0,14	1,04 ± 0,15	0,09
RNI	1,25 ± 0,16	1,22 ± 0,3	0,43
Albumina (g/dl)	4,4 ± 0,46	4,5 ± 0,27	0,30
Hb (g/dl)	13,8 ± 2,4	13,7 ± 2,7	0,48
Ht (%)	40,9 ± 5,2	41,5 ± 6,8	0,42
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	82,5 ± 9,2	75,3 ± 8,9	0,06
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	34,9 ± 3,5	40,7 ± 5,3	<0,01
SatO <sub>2</sub> (%)	96,4 ± 1,2	94,7 ± 2	0,01
D(A-a)O <sub>2</sub> mmHg	11,0 ± 6,6	10,9 ± 9,84	0,49
PaCO <sub>2</sub> /R mmHg	43,7 ± 4,3	50,8 ± 6,6	<0,01
AE (mm)	36 ± 5	33 ± 3	0,12
Vol. AE indexado (ml/m <sup>2</sup> )	24 ± 5	21 ± 3	0,12
Vol. AE (ml)	41,8 ± 9,8	35,9 ± 5,4	0,09
DDVE (mm)	48,5 ± 5,1	45,5 ± 2,9	0,10
FEVE (%)	66,4 ± 0,4	68,7 ± 0,4	0,15
PSAP (mmHg)	28,1 ± 4,3	27 ± 3,6	0,35

Valores expressos em média e um desvio padrão (intervalo de variação entre parênteses).

Legenda: AE = átrio esquerdo, ALT = alanina amino transferase, AST = aspartato amino transferase, FC = frequência cardíaca, D(A-a)O<sub>2</sub> = diferença alvéolo arterial de oxigênio, DDVE = diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo, FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo, Hb = hemoglobina, Htc = hematócrito, PaO<sub>2</sub> = pressão parcial de oxigênio, PaCO<sub>2</sub> = pressão parcial de gás carbônico, PaCO<sub>2</sub>/R = pressão parcial de gás carbônico/coeficiente respiratório, PAS = pressão arterial sistólica, PAD = pressão arterial diastólica, PSAP = pressão sistólica pulmonar, RNI = razão normalizada internacional do tempo de protrombina, SatO<sub>2</sub> = saturação arterial de oxigênio, TAP = tempo de atividade da protrombina, Vol. AE = volume do átrio esquerdo.



## 5 DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo utilizando o ETEc na identificação de DVP na esquistossomose com envolvimento hepatoesplênico. Em cirróticos, estudos foram realizados para este diagnóstico por meio do ETTc e do ETEc<sup>10,27</sup>. A comparação entre esses dois métodos na identificação das DVPs em cirróticos com hipertensão portal foi realizada inicialmente por Vedrinne et al.<sup>30</sup>. Segundo esses autores, o ETEc apresentou maior sensibilidade na detecção do *shunt* intrapulmonar comparado ao ETTc, sendo indicado em todos os pacientes com suspeita de DVP não diagnosticada pelo ETTc. Em outro estudo semelhante, Fischer et al.<sup>31</sup> verificaram que o ETEc também permitiu graduar o aparecimento das microbolhas nas cavidades esquerdas em graus variáveis (de discreto até importante). Além disso, observaram que esses graus apresentavam relação direta com as alterações gasométricas encontradas<sup>31</sup>. O emprego do ETEc nesses estudos mostrou-se vantajoso, uma vez que a qualidade de imagem transtorácica pode dificultar a visualização do contraste com microbolhas, o que é contornado pela janela transesofágica.

A presença de *shunt* intracardíaco originada de um FOP também é melhor diagnosticada pelo ETEc<sup>29,48,49</sup>. O FOP, presente em três pacientes excluídos de nossa série após o ETEc, poderia ser o responsável pela passagem do contraste para as cavidades esquerdas ao ETTc e causar eventual superestimação da frequência de DVP. Esse fato demonstra a superioridade do método transesofágico no reconhecimento desta entidade.

Em nosso estudo, a presença de contraste tênue (grau I) ao ETEc em alguns indivíduos do GC ocorreu provavelmente devido a *shunt* pulmonar fisiológico, que possibilita a passagem de microbolhas de contraste de pequenas dimensões, capazes de ultrapassar a barreira do leito capilar pulmonar e atingir as câmaras esquerdas. Por essa razão, consideramos apenas o grau II ou superior como teste positivo para DVP.

O achado mais relevante de nosso estudo em pacientes com EHE e função hepática relativamente preservada foi a ocorrência de DVP subclínica, ainda sem repercussão nas trocas gasosas, detectada ao ETEc em frequência significativamente maior que a encontrada ao ETTc. Em nossos pacientes com EHE, o ETEc teve a capacidade de detectar graus discretos de alterações vasculares pulmonares, que podem corresponder a estágios iniciais da doença.

Estudos em cirróticos e hipertensão portal, a DVP ao ETEc foi observada em 51% a 75% dos pacientes, frequência esta substancialmente maior do que aquela detectada ao ETTc, que variou de 13% a 47%<sup>30-32,50</sup>.

Na EHE, a existência de DVP já havia sido descrita anteriormente em nosso meio por Ferreira et al.<sup>14</sup> em igual proporção àquela observada na presente série, porém utilizando exclusivamente o método transtorácico. Na recente série brasileira de Gonçalves-Macedo<sup>41</sup>, baseando-se apenas no ETTc, foram descritas maiores prevalências de DVP e SHP em 121 pacientes com EHE, porém com alta frequência de cirrose associada (64 pacientes), o que certamente contribuiu para seus resultados.

Em nosso estudo, o ETEc permitiu, em nove pacientes, o diagnóstico adicional de DVPs que não haviam sido identificadas pelo ETTc, destacando o valor do método transesofágico na caracterização indireta dessa alteração vascular. Portanto, em concordância com os achados em cirróticos, o ETEc em pacientes com EHE foi mais sensível que o ETTc para o diagnóstico das DVPs, demonstrando a superioridade desse método em mais de um aspecto na EHE.

Na presente série, houve uma tendência do ETEc em diagnosticar a SHP em um número maior de pacientes em comparação ao ETTc. Esses dados refletem os critérios utilizados para o diagnóstico de SHP, que podem variar com respeito às características gasométricas<sup>25</sup>. Possivelmente, resultados mais expressivos poderiam ser observados com um maior número de pacientes.

Não houve diferença estatisticamente significativa da  $D(A-a)O_2$  entre os subgrupos com ou sem DVP, destacando o papel do ETEc para o diagnóstico em uma fase subclínica das DVPs. Por outro lado, três pacientes com hipoxemia e/ou  $D(A-a)O_2$  aumentada apresentaram teste de microbolhas negativo pelos dois métodos ecocardiográficos. Esse resultado pode ser decorrente do tipo de contraste (solução salina), da técnica de injeção e do tamanho das microbolhas atingido. Embora as microbolhas formadas variem de 24 a 180 micra, bolhas maiores que 60 micra, que são mais ecogênicas, podem ter dificuldade para atravessar o leito capilar mesmo dilatado, produzindo sinal mais fraco<sup>32</sup>. Além disso, a dissociação dos achados ecocardiográficos com contraste e os dados gasométricos em relação à DVP reflete a labilidade das trocas gasosas, uma vez que os exames não foram realizados simultaneamente, podendo ocorrer alterações temporais e dinâmicas das manifestações ecocardiográficas e gasométricas. Diferenças na  $PaO_2$ ,  $SatO_2$ ,  $PaCO_2$  entre os subgrupos com e sem DVP permanecem incertas.

Estudos recentes relatam a DVP e a SHP como precursoras ou associadas à hipertensão portopulmonar em cirróticos e esquistossomóticos<sup>51,52</sup>. Embora entidades distintas, tanto pela clínica quanto por achados ecocardiográficos, têm em comum os efeitos da endotelina 1 nos vasos pulmonares, cuja síntese aumenta na presença de hipertensão portal, provocando vasoconstrição ao se ligar a um tipo de receptor (denominado A) e vasodilatação ao se ligar a com outro receptor (denominado B), resultando na síntese endotelial do óxido nítrico.

Nos pacientes cirróticos estudados por Fussner et al., a hipertensão portopulmonar diagnosticada por cateterismo direito foi detectada tardiamente em relação ao diagnóstico da SHP até 10 anos após, e a associação das duas entidades foi relacionada a decréscimo da sobrevida, cujos motivos são incertos, porém refletem a severidade da doença hepática, o grau de hipertensão arterial pulmonar e a hipoxemia que piora o quadro das duas entidades<sup>51</sup>.

Em cirróticos, a presença de DVP piora o prognóstico da doença, contribui para a indicação mais precoce do transplante hepático e acarreta maior risco de mortalidade após o transplante em pacientes com hipoxemia acentuada<sup>53,54</sup>.

Entretanto, não conhecemos o papel prognóstico das DVPs encontradas na EHE, presentes em pacientes sem alterações clínicas e gasométricas pulmonares. Estudos adicionais são necessários para determinar seu curso evolutivo nesse grupo particular de pacientes.

## 5.1 Segurança

Assim como em outros estudos com pacientes cirróticos e hipertensão portal<sup>31,55</sup>, o ETEc, na presente série de pacientes com EHE sem disfunção hepática, foi realizado sem complicações, sob sedação nas doses habituais. A sonda foi introduzida sem intercorrências até o terço distal do esôfago, ultrapassando o hiato esofágico para obter os cortes transgástricos mesmo em presença de varizes sem sangramento recente, após escleroterapia.

## 5.2 Limitações

A amostra relativamente pequena de pacientes com EHE é uma limitação do estudo, porém traduz o comportamento da doença em nosso meio: a incidência de esquistossomose no Brasil vem se reduzindo ao longo dos últimos anos, sobretudo em nosso hospital universitário, que se localiza fora de zona endêmica da doença.

A baixa prevalência de SHP nesta amostra reduzida de pacientes limitou a demonstração da associação da DVP com o grau de hipoxemia e elevação da  $D(A-a)O_2$ . Outra limitação, inerente ao método, é a produção de microbolhas de tamanhos variados pela agitação manual da solução salina, portanto, sem possibilitar sua

padronização de tamanho e ecogenicidade, o que geraria maior uniformidade dos achados.

### **5.3 Implicações Clínicas**

Como demonstrado, o ETTc negativo não exclui a presença de DVP na EHE; portanto, diante da suspeita clínica, o ETEc seria indicado para estabelecer o diagnóstico de DVP com maior segurança nesse grupo de pacientes. O significado clínico ou prognóstico dessas alterações vasculares na EHE deverá ser estabelecido em estudos longitudinais futuros.

Em síntese, o ETEc foi superior ao ETTc na identificação de DVP e da SHP nos pacientes com EHE e função hepática relativamente preservada, sobretudo em seus estágios mais precoces. O método transesofágico foi seguro nesses pacientes, na sua maioria com escleroterapia prévia de varizes esofageanas e sem sangramento recente, e diagnosticou FOP, que pode ser um fator confundidor no diagnóstico de DVP ao ETTc.



## CONCLUSÕES

---

## **6 CONCLUSÕES**

- 1 Em pacientes com EHE e sem cirrose associada, o ETEc permitiu identificar e quantificar indiretamente as DVPs presentes.
- 2 Nesses pacientes, o ETEc foi superior ao ETTc no diagnóstico de DVP e possibilitou excluir a existência de FOP.

## REFERÊNCIAS

---

## 7 REFERÊNCIAS

- 1 Inobaya MT, Olveda RM, Chau TN, Olveda DU, Ross AGP. Prevention and control of schistosomiasis: a current perspective. *Res Rep Trop Med*. 2014; Oct 17 (5):65-75.
- 2 Allen AGPR, Bartley PB, Sleight AC, Olds GR, Yuesheng L, Gail MW, McManus DP. Schistosomiasis. *New England J Med*. 2002; 346 (16):1212-1220.
- 3 Carvalho OS, Lenzi HL, Coelho PMZ. *Schistosoma mansoni & Esquistossomose: uma visão multidisciplinar*, livro, 1124p, 2008.
- 4 Ferreira ILM, Silva TPT. Mortalidade por Esquistossomose no Brasil: 1980-2003. *Rev Pat Trop*. 2007; 36:65-74.
- 5 Vigilância Epidemiológica, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 8ª edição, Brasília, 2009.
- 6 Ministério da Saúde, Vigilância da Esquistossomose Mansoni, Diretrizes técnicas, 4ª Edição, Brasília, DF, 2014.
- 7 Colley DG. Morbidity control of schistosomiasis by mass drug administration: how can we do it best and what will take to move to elimination? *Trop Med Health*. 2014 Jun; 42 Suppl 2:25-32.
- 8 Rocha RL, Pedroso ERP, Rocha MOC, Lambertucci JR, Greco DB e Ferreira CS. Forma pulmonar crônica da esquistossomose mansoni. Avaliação Clínico-Radiológica. *Rev. Soc Bras de Med Trop*. 1990; 23 (2), 83-89.
- 9 McFaul RC, Tajik AJ, Mair DD, Danielson GK, Seward JB. Development of pulmonary arteriovenous shunt after superior vena cava-right pulmonary artery (Glenn) anastomosis. *Circulation*. 1977; 55:2-6.
- 10 Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: An evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatotology*. 1990; 11:138-142. *Mayo Clin Proc*. 2004 Jan;79(1).
- 11 Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med*. 1995; 122:521-9.
- 12 Lima BL, França AV, Pazin-Filho A, Araújo WM, Martinez JA, Maciel BC, Simões MV, Terra-Filho J, Martinelli AL. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clinic*. 2004; 79 (1); 42-48.

- 13 Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome- A liver induced Lung Vascular Disorder. *N England Journal Med.* 2008; 358,19.
- 14 Ferreira RCS, Domingues ALC, Markman Filho B, Veras FHAP, Batista LJB, Albuquerque Filho ES. Hepatopulmonary syndrome in patients with *Schistosoma Mansonii* periportal fibrosis. *Acta tropica.* 2009; 111(2),119-124.
- 15 Queirós ASS, Brandão SCS, Domingues ALC, Macedo LG, Ourem MS, Lopes EPA. Intrapulmonary Vascular Dilatation Evaluated by 99m Tc-MAA Scintigraphy and its association with Portal Hypertension in Schistosomiasis. *Neglected Tropical Disease.* 2014; 8(6).
- 16 Sogni P, Moreau R, Gadano A, Lebrec, D. The role of nitric oxide in the hyperdynamic circulatory syndrome associated with portal hypertension. *J. Hepatol.* 1995; 23:218-24.
- 17 Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Dutto L, Polizzi S, Scappaticci E, et al. Exhaled nitric oxide and oxygenation abnormalities in hepatic cirrhosis. *Hepatology.* 1997; 26:842-7.
- 18 Cremona G, Higenbottam TW, Mayora V, Alexander G, Demoncheaux E, Borland C, et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J.* 1995; 8(11):1882-5.
- 19 Chiesa A, Ciappi G, Balbi L, Chiandussi L. Role of various causes of arterial desaturation in liver cirrhosis. *Clin Sci.* 1969; 37 (3):803-4.
- 20 Schraufnagel DE, Kay JM. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin Chest Med.* 1996; 17(1):1-15.
- 21 Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet.* 1991; 337 (8744):776-8.
- 22 Rodriguez-Roisin R, Agustí AGN, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name old complexities. *Thorax.* 1992; 47:897-902.
- 23 Wolfe JD, Tashkin DP, Holly FE, et al. Hypoxemia of cirrhosis: detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method. *Am J Med.* 1977; 63(5): 746-54.
- 24 Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver - Lung Spiders. *N Engl J Med.* 1966; 274:291-298.
- 25 Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB, Committee EFTP - HVDPS. Pulmonary-Hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J.* 2004;24 (5):861-80.

- 26 Marianeschi SM, Mc Elhinney DB, Reddy VM. Pulmonary arteriovenous malformations in and out of the setting of congenital heart disease. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:688-91.
- 27 Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon JB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 1995; 109:1283-8.
- 28 Krowka MJ et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO<sub>2</sub> response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m) Tc MAA lung scanning. *Chest, Park Ridge.* 2000; 118 (3), 615-624.
- 29 Siostrzonek P, Zangeneh M, Gössinger H, Lang W, Rosenmayr G, Heinz G, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of a patent foramen ovale. *Am. J. Cardiol.* 1991; 68:1247-9.
- 30 Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, Magnin C, Motion J, Trepo C, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest,* 1997;111(5):1236-40.
- 31 Fischer CH, Campos O, Fernandes WB, Kondo M, Souza FL, Andrade JL, Carvalho ACC. Role of contrast-enhanced transesophageal echocardiography for detection of and scoring intrapulmonary vascular dilatation. *Echocardiography.* 2010;27:1233-1237.
- 32 Aller R, Moya JL, Moreira V, Garcia-Lledo A, Sanromán AL, Paino C, et al. Diagnosis and grading of intrapulmonary vascular dilatation in cirrhotic patients with contrast transesophageal echocardiography. *J Hepato.* 1999; 31:1044-52.
- 33 Frazin L J. Patent foramen ovale or pulmonary arteriovenous malformation: an appeal for diagnostic accuracy. *Chest.* 2007;132, 5-6.
- 34 Kaymakoglu S et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patient. *Dig Dis Sci.* 2003; 48(3), 556-600.
- 35 Schenk P et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut.* 2002; 51 (6), 853-859.
- 36 Lima BL et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin.* 2004; 79 (1), 42-48.

- 37 De BK, Sen S, Biswas PK, Mandal SK, Das D, Das U, et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Bubb-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology*. 2002;122 (4):897-903.
- 38 Faria JV, Barbas JV, Fujioka MF, Lion MF, Silva AU, Décourt LV. Pulmonary schistosomatic arteriovenous fistulas producing a new cyanotic syndrome in Manson's schistosomiasis. *Am Heart J*. 1959; 58:556-567.
- 39 Guimarães AC et al. Blood gas changes and pulmonary hemodynamics in portal hypertension due to schistosomiasis mansoni. *Rev Inst Med Tropical de São Paulo*. 1977; 19, 80-93.
- 40 Al-Moamary M, Altraif I. Hepatopulmonary syndrome associated with schistosomal liver disease. *Can J Gastroenterol*. 1997; 11:449-450.
- 41 Macedo LM, Lopes EP, Domingues ALC, Markman B Filho, Mota VG, Luna CF. Schistosomiasis and hepatopulmonary syndrome: the role of concomitant liver cirrhosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2017; 112(7):469-473.
- 42 McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53:1573-619.
- 43 Schiffer E et al. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: a prospective study in 90 patients. *Am J Transplant*. 2006; 6(6),1430-1437.
- 44 Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1984; 70:657-62.
- 45 Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J. Am Coll Cardiol*. 1985; 6:750-6.
- 46 Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, Houston-Harris T, Champion HC, Girgis RE, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179:615-21.

- 47 Seward JB, Kandheria BK, Oh JK, Abel MD, Hughes Jr RW, Edwards WD, et al. Transesophageal echocardiography: technique, anatomic correlations, implementation, and clinical applications. *Mayo Clin. Proc.* 1988; 63:649-80.
- 48 Lewis RR, Hussain A, Rashed KA, Cooke RA, Mc Nabb WR, Chamber A. Patent foramen ovale in elderly stroke patients. *Int J Clin Pract.* 2001; 55:596-8.
- 49 Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) investigators – Effects of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study. 2002; 105:2625-31.
- 50 Pavarino PR, Corbucci HAR, Marchi CH, Mata PF, Godoy MF. Contrast Echocardiography in the Diagnosis of Intrapulmonary Vascular Dilations in Candidates for Liver Transplantation. 2004; *Arq Bras Cardiol*, 82(6).
- 51 Fussner LA, Iyer, VN, Cartin-Ceba R, Lin G, Watt KD, Krowka MJ. Intrapulmonary vascular dilatations are common in portopulmonary hypertension and may be associated with decreased survival. *Liver Transpl.* 2015; 21:1355-1364.
- 52 Fonseca AXC, Valois FM, Ferreira EVM, Oliveira RKF, Ramos RP, Messina CMS, et al. Carta ao Editor: Intrapulmonary vascular dilatations are common in portopulmonary hypertension and may be associated with decreased survival. *Liver Transpl.* 2015; 21:1355-1364.
- 53 Krowka MJ. Syndrome and portopulmonary hypertension; implications for liver transplantation. *Clin. Chest Med.* 2005; 26, 587-597.
- 54 Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology.* 2008; 135:1168-1175.
- 55 Spier BJ, Larue SJ, Teelin TC, Feff JA, Swize LR, Borkan SH, et al. Review of complications in a series of patients with known gastroesophageal varices undergoing transesophageal echocardiography, *J Am Echocardiogr.* 2009; 22(4):396-400.





## Anexos

### A – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/ Hospital São Paulo

#### PROJETO DE PESQUISA

**Título:** ECOCARDIOGRAFIA TRANSESOFÁGICA COM CONTRASTE NA DETECÇÃO E GRADUAÇÃO DA DILATAÇÃO VASCULAR INTRAPULMONAR NA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA

**Pesquisador:** APARECIDA DE GOUVEA

**Versão:** 1

**Instituição:** Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM

**CAAE:** 03698112.0.0000.5505

#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**Número do Parecer:** 38476

**Data da Relatoria:** 18/06/2012

##### Apresentação do Projeto:

A forma hepato-intestinal da esquistossomose mansônica é a forma mais grave e incide em 10% dos pacientes infectados. O quadro anatômico determinante é a fibrose de Symmers (placas fibrosas nos espaços portais, neoformação conjuntivo-vascular hiperplásica), que leva à hipertensão portal. Doença hepática, alterações na oxigenação arterial e dilatações vasculares intrapulmonares (DVIP), difusas, e menos frequentemente comunicações arteriovenosas, caracterizam a tríade da síndrome hepatopulmonar. O ecocardiograma transtorácico com contraste salino (ETTC) já é método utilizado para a identificação de DVIP em pacientes com hepatopatia crônica. Dada a maior acurácia do ETEC no diagnóstico da DVIP em hepatopatas crônicos, é possível que pacientes esquistossomóticos com DA-aO2 elevada, considerados negativos para DVIP ao ETEC apresentem graus menores de alterações na vasculatura pulmonar, não diagnosticados por este método ecocardiográfico, mas sim pelo ETEC.

Os pacientes com diagnóstico de esquistossomose mansônica, já diagnosticados no ambulatório de gastroenterologia clínica, serão encaminhados para o setor de ecocardiografia, onde serão submetidos ao ecocardiograma transesofágico e transtorácico com contraste endovenoso de solução salina agitada. Através da imagem ecocardiográfica será possível verificar a presença do contraste nas cavidades cardíacas direitas. Os pacientes serão submetidos aos seguintes exames: gasometria arterial; prova de função pulmonar; ecocardiograma transtorácico com contraste salino; ecocardiograma transesofágico com contraste salino.

##### Objetivo da Pesquisa:

1. Analisar a ocorrência de DVIP em uma série de pacientes com esquistossomose em suas formas hepatoesplênica, hepática e intestinal através do ecocardiograma com contraste de microbolhas salinas, pelos métodos transesofágico e transtorácico.
2. Analisar os fatores relevantes com relação à ocorrência e graduação de DVIP nestes pacientes, tais como idade, sexo, forma da doença (hepática, intestinal e hepatoesplênica), tempo da doença, grau das alterações gasométricas arteriais e da função hepática, hipertensão portal e concomitância de hipertensão pulmonar.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O exame ecocardiograma transtorácico não apresenta riscos para o paciente, o transesofágico é feito com anestesia tópica da orofaringe com xylocaina spray, com risco mínimo, tendo-se o cuidado de se pesquisar história de alergia à xylocaina e a sedação endovenosa com midazolam é opcional, para maior conforto do paciente, com o objetivo de sedação leve, sob monitorização da gasometria arterial e com o recurso do antídoto, lanexate, para prontamente reverter o efeito sedativo na eventualidade da necessidade.

##### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estão descritos os procedimentos do estudo. A pesquisa será conduzida sem financiamento externo, com custo de R\$ 2000,00.

##### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:



A folha de rosto encontra-se adequada. Apresenta TCLE contemplando a resolução 196/96

**Recomendações:**

nada consta

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

nada consta


**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 18 de Junho de 2012



---

Assinado por:

José Osmar Medina Pestana

## **B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

#### **ECOCARDIOGRAFIA TRANSESOFÁGICA COM CONTRASTE NA DETECÇÃO E GRADUAÇÃO DA DILATAÇÃO VASCULAR PULMONAR NA ESQUISTOSSOMOSE**

##### **INFORMAÇÃO SOBRE O EXAME**

O ecocardiograma transtorácico é um ultrassom do coração que permite avaliar as estruturas cardíacas, tamanho do coração, as válvulas no seu interior, o fluxo do sangue através das válvulas, a avaliação da abertura e fechamento destas válvulas, a força de contração do músculo cardíaco e permite avaliar, na maioria dos exames, a pressão do sangue que passa pelos pulmões.

O ecocardiograma transesofágico é realizado passando-se suavemente uma sonda na cavidade oral, avançando para o esôfago e estômago. Para conforto do paciente, é feita uma anestesia na garganta e discreta sedação endovenosa (punção na veia do braço), de curta duração, suficiente para causar apenas sonolência durante o procedimento.

A duração total do exame é de aproximadamente 50 minutos.

Todo o exame é feito sob supervisão médica e de enfermagem, com monitoração contínua da frequência cardíaca, da respiração e oxigenação.

##### **PREPARO DO PACIENTE E RISCOS ENVOLVIDOS**

Recomenda-se jejum absoluto antes do exame de pelo menos 6 horas. O paciente deverá vir acompanhado de um adulto maior de 18 anos e não deverá dirigir moto ou automóvel depois do exame.

Antes do exame serão colocados eletrodos no tórax e conectados ao aparelho para registro do eletrocardiograma.

O exame geralmente é bem tolerado e seguro. Náuseas podem ocorrer durante a anestesia da garganta, vômitos, quando o jejum não foi adequado, hipóxia (redução do oxigênio no sangue) que é tratada imediatamente com aumento da oferta de oxigênio.

O relatório do exame é fornecido ao paciente e a seu médico, que é a pessoa mais indicada para a interpretação dos resultados.

##### **INFORMAÇÕES GERAIS**

Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo o paciente terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Aparecida de Gouvêa, que poderá ser encontrada no Hospital São Paulo, prédio dos

ambulatoriais, segundo andar, na cardiologia, no telefone 55764230. Se o paciente tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Rua Botucatu, 572 - primeiro andar – cj. 14, telefone 55711062, FAX: 55397162.

- É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na instituição.
- Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.
- Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos ou de resultados que sejam de conhecimento dos pesquisadores.
- Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.
- Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo(nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem com as indenizações legalmente estabelecidas.
- Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **ECOCARDIOGRAFIA TRANSESOFÁGICA COM CONTRASTE NA DETECÇÃO E GRADUAÇÃO DA DILATAÇÃO VASCULAR INTRAPULMONAR NA ESQUISTOSSOMOSE MANSÔNICA.**

Eu discuti com a Dra. Aparecida de Gouvêa sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço

## **AUTORIZAÇÃO**

Li as informações acima e tive a oportunidade de esclarecer minhas dúvidas quanto ao exame e eventuais complicações, razão pela qual autorizo livre e conscientemente a realização do Ecocardiograma transtorácico e transesofágico pela Dra. Aparecida de Gouvêa CRM 43087.

RG \_\_\_\_\_  
Nome do paciente em letra de forma

RG \_\_\_\_\_  
Nome do representante legal em letra de forma (se aplicável)

\_\_\_\_\_

Assinatura do paciente ou representante legal (se aplicável)

\_\_\_\_\_

São Paulo, ..... de ..... de 20.....

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Ass. Pesquisador principal

\_\_\_\_\_